

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

588
No

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Roger NAILLAT

Né le 17 octobre 1897, à Paris (Seine).

L'Hormone mâle

Mise au point des indications thérapeutiques actuelles

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Roger NAILLAT

Né le 17 octobre 1897, à Paris (Seine).

L'Hormone mâle

Mise au point des indications thérapeutiques actuelles

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.	ROUVIERE.
Physiologie		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		POLONOVSKI.
Bactériologie		Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie médicale et générale		BAUDOUIN.
Pathologie médicale		ABRAMI.
Pathologie chirurgicale		CHEVASSU.
Anatomie pathologique		N...
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU.
Thérapeutique		HARVIER.
Hygiène et médecine préventive		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée		FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie		CHIRAY.
Clinique médicale	}	LOEPER.
		CARNOT.
		CLERC.
		Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance		LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants		NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux		GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses		GUILLAIN.
		LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	}	CUNÉO.
		GOSSET.
		GRÉGOIRE.
		LENORMANT.
Clinique ophtalmologique		TERRIEN.
Clinique urologique		MARION.
		COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	}	JEANNIN.
		LÉVY-SOLAL.
		MOCQUOT.
		OMBRÉDANNE.
Clinique gynécologique		RATHERY.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale		Pierre DUVAL.
Clinique oto-rhino-laryngologique		Maurice VILLARET.
Clinique thérapeutique chirurgicale		BEZANÇON.
Clinique propédeutique		MATHIEU.
Clinique de la Tuberculose		LAUBRY.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		CROUZON.
Clinique cardiologie		
Clinique d'Assistance médico-sociale		HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	}	MULON.
		OLIVIER.
		VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DOGNON Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	FÉY Urologie.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	FUNCK Pathologie chirurgicale.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BEZANÇON	GASTINEL Bactériologie.
(Justin) Hydrologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
BOULIN Pathologie médicale.	GAYET Physiologie.
BULLIARD Histologie.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
CATHALA Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.	HAGUENAU.... Pathologie médicale.
COSTE Pathologie médicale.	

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.

MM.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHT Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 PHILIBERT ... Bactériologie.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULE.
 CHABROL.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCO.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 MOURE.
 QUENU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.

ECALLE.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

Conseiller Technique Sanitaire du Ministère de la Santé Publique.

Inspecteur Général des Services Techniques d'Hygiène,

à la Préfecture de Police.

Officier de la Légion d'Honneur.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

MM. LES DOCTEURS FLORAND, MOUCHET,

PRUVOST, MILIAN, GARNIER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Depuis les temps les plus reculés, on sait que la castration détermine des modifications profondes du comportement sexuel et de l'habitus physique.

Mais, de ce fait expérimental, utilisé pour certains animaux d'élevage, et dans la société humaine pour produire des sujets à caractères physiques et psychiques spéciaux, on n'avait pas, semble-t-il, tiré la conclusion formelle que le testicule sécrétait des substances spéciales agissant sur les caractères sexuels et l'organisme.

Dès 1849, BERTHOLD cependant, ayant transplanté des testicules de coqs à des chapons, avait ainsi démontré l'existence de produits endocriniens agissant par voie sanguine. Cependant le terrain n'était pas prêt à recevoir ces idées, et ce n'est qu'à partir des expériences de BROWN-SÉQUARD, en 1889, que prit corps la théorie des deux sécrétions externe et interne de la glande génitale. Encore, malgré les incertitudes des faits cliniques et expérimentaux, le doute règne pendant longtemps. Il était difficile d'affirmer que les injections à l'homme ne déterminaient pas des effets psychiques indépendamment d'une action hormonale, et soit chez l'homme, soit chez les animaux, on ne pouvait non plus certifier que les ex-

traits injectés n'agissaient pas par des substances chimiquement définies ou non, qui n'étaient pas propres au tissu testiculaire.

Jusqu'à ces dernières années, alors que nos connaissances physiologiques et chimiques sur la folliculine étaient assez avancées, nous savions fort peu de chose de l'hormone génitale mâle.

Les retards dans l'étude de la sécrétion interne des testicules s'expliquent sans doute par le taux peu élevé des hormones que l'on trouvait dans les glandes et l'absence de test d'étude précis et indiscutable. Il y a là une opposition entre les deux hormones, bien curieuse étant donné leur parenté.

La multitude de travaux, tant physiologiques que chimiques, parus depuis une dizaine d'années, permet actuellement d'avoir des idées assez précises sur cette hormone testiculaire.

Dans cet exposé, où l'historique est volontairement réduit au minimum, nous ne voudrions omettre de rappeler les noms des précurseurs, ANCEL et BONIN, GLEY et PEZARD, qui ont, par leurs travaux, apporté une contribution si importante aux problèmes de l'Endocrinologie génitale.

Dans la première partie de ce travail, nous rappellerons dans ses grandes lignes l'anatomo-physiologie du testicule, et nous exposerons le plus rapidement possible, la constitution chimique de l'hormone mâle, en soulignant sa parenté avec les hormones femelles.

La seconde partie, qui est le véritable but de cette étude, montrera les multiples indications, tant chez l'homme, que chez l'enfant, et même chez la femme, de l'hormone testiculaire.

Nous rapportons enfin cinq observations inédites, de l'action de l'hormone mâle chez l'enfant.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I

RAPPEL HISTO-PHYSIOLOGIQUE

Le testicule est l'organe essentiel et presque exclusif de la sécrétion endocrinienne mâle; on a voulu faire jouer un rôle à la prostate, et décrit dans la trame conjonctive de cet organe, des cellules riches en enclaves lipidiques, cellules qu'on a également retrouvées dans l'ampoule du canal déférent (RAUDIZY-ROCCHI), mais leur action est des plus discutables, et nous nous bornerons à l'étude du testicule.

CONSTITUTION HISTOLOGIQUE DU TESTICULE

L'étude histologique et histogénique, que nous résumons, de la glande génitale mâle, montre qu'il y a lieu de distinguer dans le testicule, *trois catégories cellulaires, fondamentales et spécifiques* :

1° LES CELLULES SÉMINALES, génératrices des élé-

ments reproducteurs, ou spermatozoïdes. Il est probable que, même chez les vertébrés supérieurs, elles proviennent toutes de gonocytes primaires, et que ceux-ci proviennent également tous des premiers blastomères. Ainsi, la lignée séminale serait une partie de la lignée germinale qui assurerait, à travers les générations successives, la perpétuation du genre sans que le soma y intervienne en quelque manière. Ce très vaste et très intéressant problème retient l'attention d'un très grand nombre de chercheurs et il connaît un regain de faveur auprès des biologistes.

2° LES ÉLÉMENTS SERTOLIENS, exerçant un rôle trophique à l'égard des cellules séminales.

3° LES CELLULES INTERSTITIELLES DE LEYDIG, éléments d'aspect épithélioïde et à caractères glandulaires évidents. Leur activité sécrétoire est cyclique chez de nombreuses espèces à manifestations sexuelles périodiques.

Comme l'a écrit J. BENOÎT, les cellules de Sertoli, et les cellules de Leydig, semblent, chez les mammifères des *cellules sœurs*, toutes deux originaires de *petites cellules végétatives* des cordons sexuels, ou de mêmes éléments avant leur groupement en cordons. La transformation possible des cellules de Sertoli en cellules de Leydig, n'empêche pas que ces cellules assurent deux rôles différents dans le testicule.

Etude histo-physiologique.

Quel est, des trois groupes cellulaires : groupe sé-

minal, groupe sertolien, groupe des cellules de Leydig, celui qui élabore l'hormone sexuelle mâle ?

Il est actuellement prouvé que les cellules séminales ne jouent aucun rôle dans cette sécrétion. La ligature du canal déférent qui détermine la dégénérescence plus ou moins complète de la *lignée séminale* n'entraîne aucune modification des caractères sexuels secondaires BONIN et ANGEL, (1903-1904), TOURNADE, STEINACH (1912), SAND (1918), AMAINGHAM (1927), MOORE (1931).

L'étude des cryptorchides naturels (BONIN et ANGEL), les expériences de destruction élective des cellules séminales par des techniques diverses : cryptorchidie expérimentale (KRUND SAND, 1921), FONCIN (1933), transplantation (STEINACH, SAND), ischémie testiculaire (ARON), et plus sûrement par l'irradiation roentgénienne (BERGONIE et TRIBONDEAU) (1904-1905), REGAUD et BLANC (1906), BENOIST (1924), MINSKAÏA et CREW (1931). Toutes ces techniques montrent que les caractères sexuels secondaires se maintiennent, *chez l'adulte*, après disparition complète et définitive des cellules germinatives. Elles montrent, en outre, que ces caractères sexuels secondaires peuvent, *chez le jeune*, effectuer leur développement pubéral, sans même que se soit produite la moindre poussée spermatogénétique. Il est donc hors de doute, ainsi que l'écrivaient ANGEL et BONIN dès 1903, *que l'hormone mâle n'est pas élaborée par les cellules séminales*.

La solidarité fonctionnelle des éléments sertoliens et du tube séminal, l'absence de concordance entre

l'activité du tube séminal et l'apparition des caractères sexuels secondaires dont témoigne l'observation des diverses espèces de vertébrés, le synchronisme qui existe, par contre, entre le développement des caractères sexuels et l'activité de la glande interstitielle, suggèrent que *l'hormone sexuelle doit être élaborée par les cellules de Leydig*.

Des observations et des expériences faites chez des vertébrés qui présentent *des cycles sexuels dissociés* au cours de l'année (cheiroptères, batraciens, reptiles) révèlent en effet, d'une part, une étroite et constante dépendance entre le cycle de l'activité des cellules de Leydig, et celui du développement des caractères sexuels secondaires, et d'autre part, l'absence de relations chronologiques entre ces deux systèmes couplés et le cycle de l'activité du tube séminifère.

Il semblerait donc exister deux mécanismes distincts : l'un dirigeant l'évolution du tube sexuel, l'autre contrôlant l'activité de la glande interstitielle.

Les injections de gonadostimulines, contenues dans les extraits hypophysaires et placentaires, et dans l'urine de femme enceinte, paraissent appuyer cette conception, puisqu'il est possible de déterminer électivement, au moyen de gonadostimulines, le développement, à la fois des caractères sexuels secondaires, et celui des cellules de Leydig FONCIN (1931), M. ARON (1933), HERLANT FELS (1928), ENGLE (1929), KRAISS (1930).

Cependant des réserves s'imposent : d'une part, l'administration de gonadostimuline, pourrait déter-

miner une certaine excitation des tubes séminifères (VOES et LOEWE, 1928); SMITH et LÉONARD, (1933-1934); d'autre part, le contrôle hypophysaire paraît s'exercer *directement* sur certains caractères sexuels des vertébrés. GUYENNOT, MOSKOWSKA, et POUSE (1932), RIDDLE et DYKSKOM (1932) étudiant respectivement les excroissances nuptiales du Bombinator et la sécrétion du jabot du pigeon, ont montré que l'injection d'extrait hypophysaire détermine le développement de ces caractères après castration, *donc en l'absence totale de gonades*.

Ces remarquables observations sont d'une très grande portée biologique, en ce qu'elles montrent que le relai de la gonade peut être, dans certains cas, impunément sauté.

Inversement, l'hypodéveloppement des cellules de Leydig, spontané ou provoqué, a pour conséquence, l'absence du développement des caractères sexuels, toutes choses restant égales du côté des tubes séminifères.

Enfin, la présence exclusive, dans les fragments testiculaires, hormoniquement actifs (ARON, ROMER, STEINACH), de cellules de Leydig, apporte la démonstration que les cellules interstitielles sont les *éléments endocrines du testicule*.

Douées de caractères glandulaires manifestes, et des attributs histologiques des glandes endocrines, elles se consacreront à l'élaboration de l'hormone testiculaire qui réglera le développement et le fonc-

tionnement de caractères sexuels secondaires, indispensables eux-mêmes à la vie sexuelle, et à l'accomplissement, dans tous ses détails, de la fonction de génération.

CHAPITRE II

SECRETION INTERNE DU TESTICULE

L'existence d'une action endocrine du testicule est démontrée par les modifications morphologiques importantes qu'entraîne la castration chez le mâle.

La découverte du rôle endocrine du testicule date de BROWN SEQUARD (en 1889) et fut même le point de départ de toute l'endocrinologie moderne.

Malgré cela, malgré la simplicité relative qu'offre l'étude de la sécrétion testiculaire, nos connaissances en ce domaine sont de date récente. C'est dans ces trois dernières années seulement qu'on a pu isoler l'hormone sous sa forme cristallisée, l'identifier chimiquement, et réussir tout dernièrement sa synthèse.

PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES

L'hormone testiculaire, comme le montre l'étude expérimentale, agit essentiellement sur *les organes génitaux accessoires*, sur le *développement des caractères sexuels secondaires*. Elle commande la croissance, la différenciation et le fonctionnement de l'épididyme, du déférent, des vésicules séminales, de la prostate et des glandes de Cooper.

Elle semble également jouer un rôle capital dans la genèse de l'instinct sexuel.

En dehors de cela tout n'est que pure hypothèse.

Il est, en effet, toute une série d'autres caractères qui ont été attribués sans preuves bien valables à la sécrétion endocrinienne mâle : ce sont la croissance du squelette, l'absence d'adiposité, le comportement général, la résistance aux maladies, la longévité, etc...

Il n'est pas établi que la castration fasse pousser le squelette, même lorsqu'elle est pratiquée à l'âge prépubère. La comparaison attentive des os des membres chez le castré prépubère et le cobaye entier n'emporte pas la conviction.

L'obésité des eunuques est bien d'origine génitale si on admet que l'hypophyse en fait, dans une certaine mesure, partie. Les modifications de la tolérance des hydrocarbures que PERNTZ pensait spécifique de la glande génitale, sont banales au cours des syndromes d'hypofonctionnement de l'hypophyse et rien ne permet de dire que le testicule soit directement en cause.

La sécrétion endocrinienne mâle intervient dans la répartition du système pileux dont elle contrôle, — au même titre que l'hypophyse, la surrénale, la thyroïde, — le maintien et le développement; mais la pilosité elle-même est, le plus souvent un caractère héréditaire transmis avec le soma (caractères : sex-linked des génécistes).

Enfin, le rôle de la fonction endocrine dans les processus généraux de vitalité, de longévité, de sénescence, est du domaine des hypothèses. Dire que

la carence testiculaire est responsable de la sénilité est peut-être prendre l'effet pour la cause. La vie des eunuques est aussi longue que celle de n'importe quel autre sujet (TANDLER et GROSS). Et même avant d'accorder à la greffe testiculaire, un rôle de premier plan dans la récupération de l'instinct sexuel lui-même, il convient de se rappeler certains faits suggestifs : on sait que les eunuques peuvent avoir des rapports fréquents, même très longtemps après la castration (COOPER, TANDLER et GROSS).

Récemment ROWE rapportait le cas d'un eunuque qui s'était marié 9 ans après la castration, et avait des rapports conjugaux absolument normaux.

En 1929, MAC CARTNAY, dans une statistique portant sur 23 eunuques examinés, constatait 10 cas de gonococcie urétrale. L'influence des facteurs psychiques et neuro-hypophysaires est, dans ce domaine, considérable. Il serait imprudent de les méconnaître et d'incriminer une altération testiculaire qui n'est souvent que la manifestation de troubles plus généraux.

Pour rester dans les faits certains, *la sphère génitale* constitue l'essentiel du domaine de l'activité endocrinienne mâle.

Nous verrons, dans la partie clinique de ce travail, que cette activité s'exerce dans bien d'autres domaines, même très éloignés de la sphère génitale, et que bien des hypothèses, non vérifiées physiologiquement, dans le domaine expérimental se montrent réelles sur le terrain bien différent de l'homme malade.

CHAPITRE III

TESTS BIOLOGIQUES DE L'ACTIVITE ENDOCRINE DU TESTICULE

La recherche d'un test permettant la caractérisation de l'hormone sexuelle mâle et son titrage biologique a fait l'objet de très nombreuses études. Tandis que l'oestrus, et son expression, le frottis vaginal, fournit un moyen d'études précis de la folliculine, ici de nombreuses épreuves ont été successivement proposées, et restent encore discutées.

Nous exposerons tout d'abord un certain nombre d'entre eux, avant de décrire en détail, celui que l'on utilise couramment à l'heure actuelle : le test de la croissance de la crête du chapon, ou test de PÉZARD.

1) TEST DES MODIFICATIONS CYTOLOGIQUES DE LA PROSTATE.

MOORE, PRICE et GALLAGHER (1930) ont montré que la castration produit chez le rat, dès le 4^e ou 5^e jour, des modifications des cellules sécrétoires de la prostate, encore plus nette après 20 jours. Les injections d'hormone, faites dès la castration, empêchent la dé-

générescence d'apparaître, ou font réapparaître l'état normal si la dégénérescence s'est déjà produite.

2) TEST DES MODIFICATIONS CYTOLOGIQUES DES VÉSICULES SÉMINALES.

A la suite des travaux de GLEY et PÉZARD, sur l'influence de la castration sur les vésicules séminales, on a étudié des tests mettant en jeu, soit le volume des vésicules, soit les modifications de leur sécrétion.

Le test de MOORE, HUGHES et GALLAGHER, repose sur les modifications cytologiques des cellules sécrétoires des vésicules de rats. Dans les deux jours qui suivent la castration, leurs cellules épithéliales perdent leurs granulations, et en 10 jours elles ont perdu à peu près les $\frac{2}{3}$ de leur hauteur initiale. Des injections d'hormone testiculaire préviennent ces modifications ou les suppriment si elles s'étaient déjà produites. On observe les mêmes phénomènes chez la souris.

On a proposé aussi un test en se basant sur des modifications de l'acidité du contenu des vésicules.

3) TEST DE LA MOBILITÉ DES SPERMATOZOÏDES.

BENOÎT, en 1925, a constaté que les spermatozoïdes de la souris perdent leur mobilité dans l'épididyme et le canal déférent après castration bilatérale, en 14 jours, puis dégèrent et disparaissent. MOORE a étudié le phénomène chez le cobaye : les spermatozoïdes dans l'épididyme du cobaye après ablation

des deux testicules, restent mobiles pendant 23 à 33 jours. KABAK, à Moscou, écrit que le délai pour ses cobayes castrés n'ayant pas reçu d'hormone, monte à 40 jours.

On détermine la mobilité des spermatozoïdes en baignant l'épididyme isolé dans une solution physiologique de chlorure de sodium et on observe les mouvements des spermatozoïdes au microscope.

Les injections d'hormone aux cobayes maintiennent la vie des spermatozoïdes dans l'épididyme, durant 65 à 70 jours, période équivalente à celle observée chez l'animal non castré. On admet que l'action préservatrice est due à une action hormonale des cellules épидидymaires qui doivent sécréter une substance nécessaire à la conservation des spermatozoïdes.

Tous les auteurs ne sont pas d'accord sur la sensibilité et la régularité de ce test; il a en outre, sur le précédent, l'inconvénient de ne pas permettre le rétablissement du processus normal plusieurs mois après la castration.

4) TEST DE L'ÉJACULATION ÉLECTRIQUE DU COBAYE.

Il dérive des travaux de GLEY et PÉZARD, qui ont montré que les sécrétions vésiculaire et prostatique étaient contrôlées par le testicule.

BATTELLI, ensuite, a montré qu'on pouvait déterminer une décharge séminale par excitation de courant alternatif appliqué à la base du crâne. L'éjacu-

lation séminale contient des spermatozoïdes, et des sécrétions provenant de l'épididyme, de la prostate, des vésicules séminales et des glandes de Cooper; elle coagule en 2 à 3 minutes. Les cobayes castrés depuis 2 mois ou plus ne présentent plus d'éjaculation, ou n'émettent qu'un peu de liquide clair, non coagulable.

Après injection sous cutanée d'hormone, l'éjaculation redevient normale. Cette réaction a été utilisée comme test par MOORE et GALLAGHER et par KABAK.

Ils opèrent sur des cobayes de 500 gr. et au-dessus, et les soumettent à un courant alternatif de 30 à 33 volts. L'une des électrodes est piquée à la base du cou, l'autre est une tige métallique arrondie introduite dans la bouche de l'animal, à la 2^e ou 3^e excitation, l'éjaculation se produit.

L'épreuve ne peut-être faite qu'une fois par semaine, sinon l'animal maigrit et devient malade.

5) TEST DE LA GLANDE DE COOPER.

HELLER a décrit un test chez le rat et le cobaye, basé sur l'atrophie et les modifications dégénératives de cette glande, ainsi que sur ses réactions après injection d'hormone.

6) TEST DU VAS DEFERENS.

VATUA a décrit un test basé sur les réactions du vas deferens après castration et injection d'hormone.

7) TEST DU POISSON.

GLASER et HAEMPEL (1932) ont utilisé l'effet de l'hormone sur la parure de noce de la bouvière castrée. La parure persiste pendant 4 à 5 heures, et est caractérisée par une coloration rouge des nageoires anales et de l'extrémité inférieure des nageoires dorsales, et une coloration foncée du dos et des nageoires dorsales. L'unité poisson qu'ils proposent est la quantité d'hormone mâle qui fait apparaître chez 3 bouvières castrées sur 4, une parure de noce qui dure 6 à 7 heures. Cette parure est très facile à reconnaître, et le test est d'une extrême sensibilité, la réponse étant donnée en 6 à 7 heures. Malheureusement le test n'est pas absolument spécifique. Les effets d'une unité-poisson sont donnés par l'ergot de seigle et par 0,0002 mmgr. de chlorhydrate de yohimbine. Cependant, d'après les auteurs, la réaction à l'hormone se distinguerait des effets des autres substances agissant d'une façon analogue, les effets de l'hormone sont inhibés d'une façon durable par l'adrénaline, tandis que ceux de la yohimbine et de l'ergot de seigle reparaissent après que l'adrénaline a cessé d'agir.

Une unité crête du commerce, correspond pour eux à un chiffre d'unités-poisson variant de 3 à 10.

Tous ces tests biologiques ont été critiqués à cause de leur manque de spécificité, le test le plus sûr, paraît en définitive celui de la crête du chapon.

8) TEST DE CROISSANCE DE LA CRÊTE DU CHAPON.

Ce test, depuis longtemps connu, n'a été bien mis au point qu'après les travaux de PÉZARD, CHAMPY et KRITCH, qui ont montré (en 1915), que le test histologique de la castration, est l'absence, dans la crête du coq du tissu mucoïde, contenant une matière phosphorée du groupe des nucléo-albumines (BERDNIKOFF et CHAMPY, 1932).

La façon dont s'apprécient les variations de la crête après injection d'hormone est variable suivant les auteurs.

On utilise en général, le chapon Leghorn. L'unité coq d'hormone est, en général, définie de la façon suivante : c'est la dose de produit qui, injecté journellement pendant 5 jours, détermine une augmentation nette de la crête.

Actuellement, on tend à préciser plus exactement, en chiffres, les variations de la crête (20 %).

Mc GEE, JUHU et DOMM (1928), mesurent les variations de la crête en déterminant le rapport entre la valeur du produit, longueur $\times$ hauteur, et en comparant les chiffres obtenus avant et après l'épreuve.

Pour GALLAGHER et KOCH (1930), la réponse est déterminée par l'augmentation de la crête en millimètres, en longueur et en hauteur. L'unité oiseau d'hormone est définie par eux comme étant la dose de substance étudiée, qui, injectée journellement pendant 5 jours détermine une augmentation de la crête de 3 à 7 mm. mesurée le 6^e jour sur au moins 5 chapons sur 10.

BUTENAUDT et TSCHERNING, ont mis au point une technique qui paraît très précise :

Ils opèrent sur des coqs Leghorn castrés à 8 semaines. Les animaux dont la crête et les barbillons ont atteint dans les 8 semaines suivantes un minimum constant sont retenus pour l'expérimentation. Avant de s'en servir comme animaux bons pour les tests, ils leur injectent une solution d'hormone comme pour s'assurer de leurs réactions individuelles. On élimine les chapons dont la crête, après cette injection hormonale ne revient pas à son minimum ce qui est le cas le plus fréquent.

Ils injectent le produit à étudier dissous dans de l'huile de sésame, dans la partie de l'aile la plus pauvre en plumes. Ils insistent sur la nécessité de maintenir les animaux dans des conditions identiques de température et de lumière pendant un certain temps avant l'expérience, fait déjà signalé dans des travaux antérieurs. Ils insistent aussi sur le fait que les animaux doivent recevoir toutes les huit semaines une dose complète d'hormone active, sinon ils perdent la capacité de réagir régulièrement aux injections ultérieures. Ils mesurent la croissance de la crête, avant, puis tous les 2 jours, après l'injection.

Les mensurations se font sur photographies des ombres de la crête, avant l'injection, et ensuite tous les 2 jours. Pour cela on place derrière la crête, maintenue bien droite, un papier photographique inclus dans une enveloppe de celluloïd, et on éclaire vivement le tout, avec une lampe à gaz placée à quelque

distance devant la crête. On a ainsi la photographie de l'ombre de la crête sur le papier.

On mesure la surface de la crête en millimètres carrés avec un planimètre.

Ils appellent unité-chapon la dose qui, injectée journellement pendant 2 jours, produit après mensuration, les 3 et 4^e jours un accroissement de la crête de 20 %, sur au moins 3 animaux. Leur unité, analogue à celle de SCHÆLLER, est, disent-ils, plus forte que celle de la plupart des autres travailleurs, mais la technique en serait plus rapide et plus précise. Ils estiment les erreurs réduites au minimum grâce aux mesures sur photographies, mais ces épreuves doivent être faites, toujours par les mêmes personnes. On ne peut donc éviter un coefficient d'erreur personnel. Ils critiquent la technique de LAQUEUR, consistant à injecter le produit matin et soir, pendant 4 jours; pour lui, l'unité est la dose qui, le 5^e jour a donné une augmentation de 15 % de la crête, chez 2 animaux sur 3. Or ils estiment que dans cette épreuve, l'effet, maximum de croissance est obtenu après deux jours et demi à trois. Si l'on continue, la croissance reste au point atteint, et même parfois décroît, ce qui indique une fatigue de l'organisme vis à vis du médicament. Ils estiment également qu'il est plus facile d'obtenir une croissance de la crête de 15 %, qu'une croissance de 20 %, malgré des doses beaucoup plus fortes.

De tout ceci, il résulte que si les auteurs s'entendent sur les points importants, en particulier sur la va-

leur du test de la crête de chapon, il y a de nombreuses différences dans l'appréciation des modifications de la crête, les injections, et les causes d'erreur sont assez nombreuses. Il y aurait intérêt, à ce que l'accord soit fait sur ces différents points et à ce que les chercheurs s'entendent sur une unité coq internationale.

CHAPITRE IV.

LES DIFFERENTES ETAPES DE L'HORMONE MALE (LES HORMONES MALES, SOURCES EXTRACTION)

Le développement étonnamment rapide de la chimie des hormones sexuelles est dû à un heureux concours de circonstances. Celles-ci voulurent que les recherches dans ce domaine aient pris leur essor à une époque où l'étude de la constitution du cholestérol parvenait à son aboutissement.

Certes, PÉZARD, un des premiers, obtint des résultats nets sur la crête du chapon avec des extraits salés de testicules de porcs cryptorchides. FUNK et LOEWE, après des recherches en série, montrèrent qu'on pouvait obtenir des résultats positifs réguliers avec les testicules de porcs, de béliers, de boucs, de taureaux, avec l'urine d'hommes, avec le sang de taureau et de bouc.

LOEWE a également trouvé des substances agissant sur la crête de chapon, retirées des fleurs mâles de *salex caprea* et de bouleau; ce fait est d'ailleurs particulièrement intéressant au point de vue biologique.

Mais les premiers essais d'extraction chimique avec purification et isolement de l'hormone portèrent sur le testicule. La première tentative d'extraction d'hormone testiculaire fut réalisée par Mc GEE, dans le laboratoire de Koch, en traitant des extraits lipoïdiques de testicules frais de taureau. Le matériel était successivement traité par de l'alcool à 95°, du benzène, une évaporation dans le vide, avec reprise du résidu par l'acétone, et refroidissement à —10° pendant plusieurs heures.

GALLAGHER et KOCH ont ainsi obtenu un produit tel que 0,01 mgr. représente une unité-coq.

LAQUEUR, faisant un pas plus loin, obtint en 1930, par distillation fractionnée, une substance très pure : son degré d'activité correspondait à environ 8 γ par unité-coq. La même année, FRATTINI et MARINO, par une toute autre technique, en partant d'un extrait aqueux, ont obtenu des cristaux ayant une grande activité biologique, mais EXHERNING qui a essayé la méthode, déclare n'avoir pu la reproduire.

En 1931, ces tentatives d'isolement de l'hormone mâle du testicule, furent abandonnées à la suite de la communication de BUTENAUDT, annonçant l'isolement à partir de l'urine, de cristaux dont l'activité était inférieure au gamma. Cette substance est *l'androstérone*.

En 1934, RUZICKA et ses collaborateurs réalisèrent la synthèse de cette androstérone.

Avant ce travail, on reconnaissait que la formule brute de l'androstérone, $C^{19}H^{30}O^2$, et sa constitution

tétracyclique. Mais on ignorait les détails de cette constitution, et il était difficile de la déterminer; un corps de cette formule pouvant avoir 127 stéréoisomères.

RUZICKA et ses collaborateurs montrèrent que « parmi les 128 stéréoisomères possibles de la formule citée plus haut, 4 proviendraient de stérols connus hydrogénés, auxquels on aurait amputé la chaîne latérale. Ces stérols sont le dihydro-cholestérol, l'épi-dihydrocholestérol, le coprostérol, et l'épi-coprostérol, les deux premiers différant par la position dans l'espace du groupe OH, les deux derniers différant des deux premiers par une isomérisie provenant du carbone 5. Ces auteurs ont trouvé qu'en soumettant à l'oxydation chronique un stérol de cette formule, après avoir au préalable protégé son OH, par éthérisation, on arrive à isoler parmi les produits d'oxydation neutres les éthers, sels des quatre oxycétones en $C^{19}H^{30}O^2$. Parmi ces oxycétones, celle provenant de l'épi-dihydrocholestérol s'est montrée identique à tous les points de vue avec l'androstérone que BUTENAUDT avait isolée des urines et dont la constitution a été ainsi éclaircie complètement.

On voit que cette synthèse a rendu l'androstérone facilement accessible.

D'autre part, SCHOELLER et ses collaborateurs ont montré que la folliculine, par une énergique hydratation peut prendre 8 atomes d'eau, et devient une octodihydrofolliculine, qui a des propriétés analogues à celles de l'androstérone, mais plus faibles.

Cet ensemble de faits démontre, d'une part, la parenté étroite de toutes les hormones génitales; et d'autre part leur origine à partir du cholestérol. (BUTENAUDT, RUZICKA).

L'androstérone apparaît si bien comme étant l'hormone mâle, quelle fut adoptée par la deuxième conférence pour la standardisation des hormones sexuelles, à Londres, en juillet 1935. L'unité internationale fut déclarée égale à l'action exercée par 0,1 mgr. de cet étalon.

Mais ce problème qui paraissait résolu a été complètement bouleversé par une nouvelle découverte qui met au jour une autre hormone testiculaire cent fois plus active : la *Testostérone*.

Deux faits particulièrement importants, avaient en effet poussé les chercheurs à approfondir la question de l'hormone mâle.

Tandis que l'androstérone est tout à fait insensible à l'action des alcalis, l'activité hormonale des extraits testiculaires diminue considérablement par le traitement avec des alcalis. Un nombre identique d'unités-coq d'androstérone produit un effet bien plus faible sur les vésicules séminales que le même nombre d'unités-coq d'un extrait testiculaire.

Il semblait donc résulter de ces deux constatations que l'androstérone n'était pas identique à l'hormone du testicule et qu'elle ne représentait peut être qu'une forme d'élimination de cette dernière.

On a donc tenté d'isoler le principe actif du testicule à l'état pur; de même que, dans une autre direction, on essayait de préparer par synthèse des corps semblables à l'androstérone, en modifiant quelque peu la molécule.

En juillet 1935, MIESCHER a trouvé un produit de synthèse à partir du cholestérol, l'androstène-dione, dont l'action est 2 fois plus faible que celle de l'androstérone sur la crête du coq, mais 75 fois plus active sur les vésicules séminales et 2 fois plus active sur la prostate.

Mais la plus importante découverte fut faite en juin 1935 par LAQUEUR, DAVID DINGEMAUSE et FREUD, à partir des extraits testiculaires.

Ils découvrirent la testostérone, substance bien définie, cristallisée, à propriétés physiques constantes, thénie physique et psychique, et les troubles de l'âge. Sa formule est $C^{19}H^{28}O^2$. Son activité est de 10 γ environ par unité-coq, donc très supérieure à celle de l'androstérone.

D'après les recherches de DAVID, le testicule de taureau contiendrait environ 10 mmgr. de testostérone pour 100 kg.

La testostérone extractive aurait donc été une substance quasi utilisable en raison de son prix, si, en septembre 1935, LAQUEUR n'avait découvert sa synthèse, conjointement avec BUTENAUDT et RUZICKA, à partir du cholestérol.

Mais tout n'était pas encore connu sur l'hormone

mâle, même après ces très belles et très récentes découvertes.

On s'aperçut qu'il existait une deuxième substance qui activait la testostérone.

Très rapidement, et par analogie avec ce que l'on sait de l'augmentation énorme de l'activité de l'hormone ovarienne obtenue par éthérification du corps chimique, on fut conduit à étudier les effets produits par les éthers de la testostérone.

Dans les mémoires de TSCHOPP, RUZICKA et WETTSTEIN, PARKES, MIESCHER, WITTSTEIN et TSCHOPP, ROUSSEL, se trouve l'étude de la série presque complète de ces éthers, depuis le formiate jusqu'au palmitate.

Ces auteurs arrivent aux conclusions suivantes : *l'hormone n'est réellement active qu'après éthérification.*

De ces éthers, acétate et propionate sont les plus actifs. Administrée sous ces deux formes, l'hormone devient lentement mais continuellement utilisable, de sorte que la perte par élimination et la destruction sont bien moindre que lors de l'administration de l'hormone libre.

EXPÉRIMENTALEMENT. — La testostérone a donné des résultats éclatants. Les organes sexuels de rats castrés sont ramenés à l'état normal par administration continue de l'hormone. Chez le chapon, on assiste successivement, quelques jours après le début de l'administration d'acétate ou de propionate de testostérone, à la croissance de la crête, qui, primitive-

ment atrophiée, reprend ses dimensions et son aspect normaux.

Le plumage se transforme en quelques jours, le tonus de la musculature dorso-cervicale reparait et finalement la transformation de l'animal s'achève par le retour du chant, et la réapparition de la combattivité accompagnant le retour de l'instinct sexuel.

DEUXIEME PARTIE

LES ESSAIS THERAPEUTIQUES

L'hormone mâle a été utilisée en thérapeutique dans de nombreuses directions, on l'a successivement utilisée, dans les troubles du développement génital, l'impuissance, l'hypertrophie prostatique; chez la femme, dans le traitement des mastopathies, des troubles de la ménopause, des troubles des règles. Les essais les plus récents concernent l'asthénie physique et psychique, et les troubles de l'âge critique masculin.

Ces tentatives thérapeutiques ont connu des résultats variables, parfois excellents, parfois douteux.

Nous ne nous avancerons pas avec légèreté dans l'appréciation de ces résultats. Nous nous appuierons sur l'autorité des chercheurs qui ont publié des résultats au-dessus de tout soupçon.

Il va de soi que la connaissance de l'hormone mâle est encore trop récente pour que l'on puisse considérer ces résultats comme définitifs.

Quoiqu'il en soit, nous scinderons cette partie thérapeutique en trois chapitres :

- chez l'enfant;
- chez l'homme adulte;
- chez la femme.

CHAPITRE PREMIER

EFFETS THERAPEUTIQUES DE LA TESTOSTERONE CHEZ L'ENFANT

A. — Sur le développement génital.

Il était tout naturel que les premières recherches portassent sur les retards de développement génital, sur les syndromes adiposo-génitaux comportant l'intégrité des fonctions neurologiques, ce qui précise l'absence d'une lésion hypophysaire tumorale.

Les premières publications ont été sur ce sujet, celles de BIZE et MORICARD, à la Société de pédiatrie et celles de LESNÉ, LAUNAY et ROGÉ, aux journées médicales internationales de Paris (1937).

Ces auteurs ont traité des enfants présentant, soit un syndrome adiposogénital, net ou fruste, soit un retard de croissance statural et pondéral, avec insuffisance de développement génital. La plupart d'entre eux présentaient une ectopie testiculaire.

Presque tous avaient déjà reçu des traitements divers, endocrinien, spécifique..., sans résultat.

Pour la plupart, les petits malades ont été revus après un repos de 3 à 6 mois, ce qui donne un recul

suffisant pour juger de la persistance des modifications acquises par le traitement.

Quant aux doses employées, après des essais infructueux avec des injections de 2 et 3 milligrammes, ils se sont arrêtés à 10 milligrammes par injection, et dans quelques cas à 20 milligrammes (LESNÉ, LAUNAY, ROGÉ).

Les injections ont été quotidiennes, pour les auteurs précédents, bi-hebdomadaires pour BIZE et MORICARD.

Les enfants ont été examinés régulièrement pendant la durée du traitement, à raison d'un examen complet tous les mois, voire tous les 15 jours. Cet examen a consisté en la mesure régulière : du poids, de la taille, de l'envergure, des dimensions du pénis et des testicules (le pénis étant mesuré à l'aide d'un centimètre souple pour sa longueur, et avec un bagueur de bijoutier pour sa circonférence). Quant aux testicules, il fut utilisé un pied à coulisse de tout petit modèle, à frottement extrêmement doux, ce qui a permis des mesures en hauteur et en épaisseur (BIZE). Les modifications de la topographie et de la texture de l'adipose, elles, n'ont pu faire que l'objet d'appréciations purement descriptives et nullement numériques. De même pour la pilosité.

1) DÉVELOPPEMENT DE LA VERGE.

Chez les enfants normaux la mensuration en centimètres du pénis, en longueur et en circonférence,

donne les dimensions moyennes suivantes : 7 ans : 5 cm., 4 cm. 6; 8 ans : 5,3, 4,8; 9 ans : 5,4, 5; 10 ans : 5,4, 5,2; 11 ans : 5,5, 5,4; 12 ans : 6,2, 6; 13 ans : 6, 5,9; 14 ans : 7,7, 7,6; 15 ans : 9,5, 8,5.

Dans tous les cas sans exception, les auteurs obtinrent des résultats extrêmement nets et durables, et cela plus ou moins rapidement, suivant la dose employée. Très vite avec des injections de 20 milligrammes, le pénis augmente de volume dans sa longueur et sa circonférence. (LESNÉ, LAUNAY et ROGÉ).

Après injection de 100 milligrammes de testostérone, au bout de 10 jours de traitement, l'augmentation atteignait dans tous les cas 1 cm. (longueur et circonférence).

Les résultats ont été les mêmes pour BIZE et MORICARD, dans un laps de temps plus long, étant donné le rythme ralenti des injections (bi-hebdomadaires).

Après 3 séries de traitement, les différences constatées ont été de 3,4 et même 5 cm. de longueur et 2,3 cm. de circonférence.

Chez trois de ces enfants qui présentaient un phimosis très serré, on constata après trois ou même deux séries de traitement, la disparition complète de ce phimosis (LESNÉ, LAUNAY, ROGÉ).

On a de même constaté des modifications rapides et notables de la veine dorsale de la verge, qui après deux ou trois injections, voire même après la première, devient nettement visible, assez volumineuse et plus flexueuse.

2) DÉVELOPPEMENT DES BOURSES.

Les bourses qui étaient souvent plates et non apparentes chez les sujets ectopiques, s'étoffent rapidement, et deviennent normalement pendantes, même lorsque les testicules n'y sont pas encore descendus.

3) EFFETS TESTICULAIRES.

α) Action sur le volume testiculaire.

Pour BIZE et MORICARD, le testicule est peu modifié. Chez quelques enfants le testicule a même faiblement diminué de volume. Des études poursuivies sur le rat impubère ont d'ailleurs montré que le poids du testicule peut diminuer après injection d'acétate de testostérone, bien qu'on n'ait pas observé de dégénérescence des cellules germinatives.

Pour LESNÉ, LAUNAY et ROGÉ, au contraire, on peut voir, inconstamment, une augmentation de volume du testicule. Quand elle se produit elle est régulièrement progressive; dans plusieurs cas, ils ont noté des différences de 3, 4 et même 5 millimètres.

De même, on observe un changement dans la consistance du testicule, qui chez certains enfants, devient un peu plus dur, la palpation révélant en outre une sensibilité qui n'existait pas auparavant.

β) Action sur l'ectopie testiculaire.

Là encore, les opinions sont variables. BIZE et MORI-

CARD écrivent que... : « il n'y a aucune modification sur la migration testiculaire. Chez l'enfant L... atteint d'ectopie irréductible, aucune descente n'a été observée, par contre, l'enfant s'est plaint de phénomènes douloureux de la région inguinale, et qui, peut-être, doivent être mis sur le compte du gonflement déférentiel.

LESNÉ, LAUNAY et ROGÉ constatent bien que les résultats sont peu nets. Cependant, chez deux de leurs malades, il a été possible, après la deuxième série de dix injections de testostérone, d'abaisser dans le scrotum un testicule auparavant fixé dans le canal inguinal.

Enfin, dans un cas, ils ont obtenu un résultat indiscutable; chez un cryptorchide, ayant reçu 20 injections quotidiennes, on a pu voir apparaître dans les bourses, un testicule auparavant non perceptible.

4) MODIFICATIONS PILAIRES.

Symptôme qui confirme la production d'une poussée pubertaire, on peut observer : *l'apparition de poils pubiens*. Ceux-ci sont apparus, en règle générale, après la deuxième série (200 milligr.) et ont continué à croître par la suite, chez des sujets de 11, 12, 13 ans.

Dans un cas l'apparition des poils a été plus précoce encore (9 ans).

Dans deux cas, les parents ont signalé que la repousse des cheveux était beaucoup plus importante pendant le traitement (LESNÉ, LAUNAY, ROGÉ).

Dans un cas il y eut apparition d'une sudation nette dans la région inguino-crurale, alors que la sudation générale n'était pas modifiée, ni chez lui, ni chez les autres (BIZE).

Les dernières observations concernent : le poids, la taille et l'envergure des enfants traités.

5) MODIFICATIONS DU POIDS.

Dans tous les cas, chaque série de testostérone a provoqué une augmentation de poids variant entre 600 gr. et 2 kilogs.

Ce résultat, souhaité dans les cas de retard de développement, allait à l'encontre de ce que l'on se proposait d'obtenir, dans les syndromes adiposo-hypogénitaux. Cependant, cette augmentation de poids était compensée par l'allongement de la taille, nous en parlerons plus loin. D'autre part, dans l'intervalle des séries on a pu constater, chez les adiposo-hypogénitaux, que le poids diminuait et descendait même au-dessous du niveau antérieur. Si bien, que l'un d'eux, dont le poids de départ était de 50 k. 500 est monté à 53 kgr. après traitement, et est redescendu, après un repos de trois mois à 48 k. 300, bien qu'il ait grandi de 6 cm. 5 depuis le début du traitement.

Dans les cas de retard de développement, le gain pondéral s'est maintenu, même après interruption prolongée, et s'est même accru.

6) MODIFICATIONS DE L'ADIPOSE.

Les cas de syndrome adiposo-hypogénital, présentaient tous, à des degrés divers, une adiposité de type féminin. Dans tous les cas, on a pu constater d'importantes modifications, bien qu'elles soient difficiles à mesurer d'une façon précise. La répartition de cette adipose s'est modifiée : il y a surtout eu diminution de l'adipose mammaire, et de l'adipose sus-pubienne, le bourrelet adipeux sus-iliaque s'est en partie réduit, l'adipose abdominale a, par contre, plutôt augmenté; de même, les cuisses sont devenues plus fortes et plus larges; enfin dans certains cas, les mains et les doigts sont devenus plus charnus, ce que d'ailleurs, traduit l'augmentation du pouce (BIZE). On constate enfin un amaigrissement et un amincissement du visage analogue à ce que l'on rencontre dans la puberté non provoquée.

7) MODIFICATIONS STATURALES.

L'accroissement de la taille se montre régulièrement de 0 cm. 5 à 2 cm. par série de 10 jours en moyenne (LESNÉ, LAUNAY, ROGÉ). On a pu ainsi obtenir, après plusieurs série de traitement, des écarts de 3 à 4 cm. Parallèlement à la diminution de poids, pendant les périodes de repos, on peut également constater la persistance de la poussée de croissance. Dans tous les cas, la taille augmente dans des proportions inhabituelles.

8) MODIFICATIONS SEGMENTAIRES.

L'envergure. — Chez tous les enfants traités par BIZE et MORICARD, et pour lesquels la mesure a été prise, l'envergure a subi une augmentation variant de 1 à 4 cm. Mais, envisagée dans ses relations, par rapport à la taille, le rapport E/T n'a pas été modifié. Tout au moins avec les doses, et pour la durée du traitement qui ont été pratiquées.

Quant au tronc, il a subi une augmentation parallèle aux autres croissances.

Le pouce. — Sur les 11 enfants traités (BIZE et MORICARD) 8 ont subi une augmentation de 2 à 4 mm. en 2 mois, de la circonférence du pouce mesuré au baguier.

On peut donc dire que ce phénomène est d'une assez grande fréquence. Ces modifications morphogènes peuvent s'accompagner d'une augmentation de la force musculaire, comme nous le verrons plus loin.

L'interprétation de ces résultats pose de multiples problèmes. Les effets de développement du pénis sont en accord avec les données de la physiologie.

Les effets sur le testicule sont variables, cependant on pourrait avancer, que les cas où l'on constate une diminution de volume sont peut être en rapport avec l'activité sécrétoire des vésicules séminales, il peut y avoir passage dans les vésicules séminales, de substance contenues dans les tubes séminifères.

L'accélération de la croissance et l'augmentation du poids sont d'une interprétation trop complexe, et nous nous bornerons à constater le fait.

Dans les modifications de l'adipose, il est important de noter la régression mammaire. On sait en effet que l'injection de folliculine accélère le développement mammaire chez la fillette. La testostérone paraît avoir un développement inverse.

Enfin, nous concluerons en disant que : à l'âge de la puberté, la testostérone paraît devoir constituer une arme particulièrement précieuse.

B. — Modifications psychiques.

Par l'interrogatoire des malades, par l'appréciation prudente des affirmations maternelles, et par l'enquête entreprise auprès des directeurs d'école de quelques-uns d'entre eux, LESNÉ, LAUNAY et ROGÉ ont essayé d'établir le bilan des modifications entraînées sur le psychisme, par les injections de testostérone.

BIZE et MORICARD ont parallèlement poursuivi des recherches semblables. On peut, avec ces derniers, classer ainsi les modifications qu'elles entraînent : comportement physique, comportement psychique, comportement social, comportement sexuel.

COMPORTEMENT PHYSIQUE.

α) Activité spontanée. — Presque tous les enfants traités ont manifesté nettement une augmentation du besoin de mouvement se manifestant par : une turbulence exagérée, l'état dit touche-à-tout, le goût nouveau des jeux musculaires, dans certains cas, ce fut

une véritable agitation nécessitant de la part des parents des réprimandes continuelles.

Ces manifestations ont été surtout nettes chez les adiposogénitiaux, qui, habituellement sont plutôt calmes, voire même apathiques. Elles sont survenues rapidement, dès les premières piqûres, et ont persisté pendant toute la durée du traitement.

6) *Force musculaire.* — L'impression de l'augmentation de force est également une constatation presque constante, non seulement de la part de l'entourage, mais surtout du sujet lui-même, qui se trouve plus vigoureux, moins fatigable. Cette impression de force s'accompagne en même temps d'une certaine euphorie, et de bien-être; d'ailleurs le regard est plus brillant, l'attitude générale est plus droite. Une confirmation chiffrable peut enfin être apportée par le dynamomètre.

On peut, sans en tirer aucune conclusions (BIZE) enregistrer quelques perturbations du sommeil.

L'appétit, enfin est très nettement augmenté chez la plupart des enfants, parfois même d'une façon considérable.

COMPORTEMENT INTELLECTUEL.

Chez presque tous les enfants, la scolarité a été meilleure, les notes ont été plus satisfaisantes. Maîtres et Parents ont trouvé que les enfants étaient plus attentifs, moins distraits. La curiosité est d'ailleurs plus développée. Le tropisme intellectuel s'est mo-

difié chez certains. Quelques sujets ont abandonné les objets enfantins, pour des objets plus évolués.

L'initiative semble s'être développée d'une façon assez constante. En témoigne l'apparition du besoin de rendre service.

COMPORTEMENT SOCIAL.

Le besoin d'affirmation de soi est une des premières constatations, il se manifeste dès la première piqure et d'une façon quasi constante (BIZE). Nombre de ces enfants deviennent insolents, insubordonnés, supportent mal la contrainte.

Il est à noter que ces phénomènes disparaissent après un certain laps de temps, comme si l'enfant en acquérait le contrôle.

Parallèlement la timidité diminue. La combativité a été presque constamment augmentée, à la fois pour l'agression et pour la défense.

COMPORTEMENT SEXUEL.

L'enquête est ici extrêmement difficile. Il est évidemment très délicat de poser à ces enfants des questions précises. D'autre part, on sait la pudeur avec laquelle ils confessent la vérité.

Quoi qu'il en soit, il semble que les injections de testostérone n'aient amené aucun changement dans le comportement sexuel des sujets traités.

Dans un seul cas (LESNÉ, LAUNAY, ROGÉ) chez un

enfant de 12 ans qui avait reçu 20 injections de 20 milligrammes en trois semaines, on a constaté l'apparition d'érections fréquentes (l'enfant pour qui ce phénomène était nouveau est allé s'enquérir auprès de ses parents de sa signification !). Après avoir réduit la dose de moitié, dans une série ultérieure, les érections ne semblent plus s'être reproduites.

CHAPITRE II

EFFETS DE LA TESTOSTERONE CHEZ L'HOMME ADULTE

Les résultats thérapeutiques de la testostérone chez l'homme adulte, sont infiniment moins probants, ils ont donné lieu à bien des discussions. Ce que nous savons de la physiologie du testicule nous permet de comprendre qu'on puisse dans ce domaine s'avancer avec beaucoup moins de sûreté.

L'hormone mâle a été utilisée chez l'homme, dans le traitement de l'impuissance, de l'hypertrophie prostatique, qui constitue son indication majeure, enfin dans le traitement de l'asthénie, et des troubles de l'âge critique masculin.

a) Impuissance sexuelle.

L'impuissance sexuelle était naturellement, par analogie avec ce que l'on constate expérimentalement chez l'animal, le premier trouble dont on pouvait espérer la guérison; mais ici, bien des espérances ont été déçues. On sait, en effet, que dans la plupart des cas d'impuissance masculine le facteur psychique est prépondérant et représente presque

toujours la cause principale, sinon la cause unique du mal. D'autre part, l'injection d'un produit nouveau, scientifiquement établi, peut à elle seule apporter une psychothérapie utile, mais dont on ne saurait trop se méfier dans l'appréciation des résultats (DEGENNES et ROGÉ). Toutefois, BRANN, MORISSON et PARCHEMINEUX ont rapporté des faits encourageants.

Les deux auteurs précédents concluent : que pour leur part, « il nous paru que des doses importantes devaient être employées pour obtenir un effet favorable, et que la testostérone ne saurait en aucun cas jouer le rôle de stimulant d'une fonction normale ou subnormale. Dans plusieurs cas d'impuissance d'ordre psychique, nous n'avons éprouvé que des échecs ».

b) Traitement de l'asthénie et des troubles de l'âge critique masculin.

Tous les auteurs qui ont décrit des articles cliniques sur la testostérone signalent, plus ou moins brièvement, l'action tonique de la médication sur l'état physique et psychique de leurs malades.

DESMAREST et Mme CAPITAIN, avaient noté « l'état de bien-être remarquable, et l'action favorable sur le psychisme des malades » traitées par l'acétate de testostérone.

Guy LAROCHE signale « la remarquable reprise de l'état général » sous l'influence de la testostérone.

Nous avons vu, dans un précédent chapitre les intéressantes constatations de LESNÉ, LAUNAZ et ROGÉ,

de BIZE et MORICARD, quant au dynamisme et au comportement moral et intellectuel des jeunes sujets traités.

DEGENNES et ROGÉ, en des lignes plus précises, signalent l'utilisation de la testostérone, dans : « le traitement de certaines névroses, de la dépression mélancolique, des états psychasténiques, dans les états de dystonie neuro-végétative, enfin dans le traitement de l'âge critique masculin et de la sénescence ».

OURY-LARMURIER et GORNY, plus récemment encore, ont traité des asthénies, qui peuvent être divisées en deux grands groupes : les asthénies d'ordre mental telles qu'on les rencontre dans la psychasténie et la neurasthénie; les asthénies d'ordre neuro-végétatif, telles qu'on les constate dans les endosymptômes.

Sans vouloir faire de fine distinction psychiatrique entre les états psychasthéniques et les neurasthéniques, ils ont classé dans le premier groupe tous les petits mentaux chez lesquels la sensation de fatigue physique et psychique est la note dominante.

Les symptômes subjectifs que présentent ces malades sont fort nombreux; si l'impression de lassitude est au premier plan, elle est souvent accompagnée de sensations vagues, imprécises, plus désagréables que douloureuses, avec tous les caractères des cénestopathies. Et c'est justement l'apparition des troubles de la cénesthésie qui empêche de distinguer ces petits mentaux, des malades, qui, du fait de

leurs endosympathoses, présentent également des troubles douloureux dans les sphères d'organes les plus divers.

En parallèle avec les psychasténiques, ils ont traité encore un plus grand nombre de ces sujets présentant ces états que MAY, récemment a réuni sous le nom d'endo-sympathoses :

OUNY et ses collaborateurs, constatent que dans la longue chaîne des médicaments déjà employés dans le traitement de ces états, la testostérone est celui qui, à l'heure actuelle, leur a donné les plus rapides et les plus grandes satisfactions. Après avoir rapporté parmi toutes les observations, celles qui leur paraissent les plus suggestives, ils arrivent aux conclusions suivantes : Dans tous les cas il est nécessaire d'employer la testostérone à petites doses (5 milligrammes); on ne peut préciser son mode d'action dans les multiples manifestations de l'asthénie. Chez l'homme, on peut concevoir que l'insuffisance testiculaire endocrinienne est beaucoup plus importante et plus fréquente qu'on ne le pense classiquement.

L'action de cette hormone chez la femme (action qui leur paraît encore la plus efficace) peut répondre à deux hypothèses : ou bien la testostérone peut combler une insuffisance de l'imprégnation de l'hormone mâle, ou bien elle peut rétablir l'équilibre si facilement dérèglable entre ces deux facteurs : l'hormone mâle et l'hormone œstrogène.

Ce n'est d'ailleurs pas un médicament anodin.

Chez quelques malades, et en particulier chez les femmes qui associent à leur asthénie des bouffées d'excitation morale ou intellectuelle, la testostérone est mal supportée. Elle donne une recrudescence de l'agitation et de l'insomnie. Ce phénomène avait d'ailleurs été déjà noté par d'autres auteurs (MOCQUOT et MORICARD, DESMAREST et Mme CAPITAIN).

OUNY et ses collaborateurs terminent leur travail en soulignant que peut-être il n'est pas hasardeux de penser que : « le jour n'est pas loin où les éthers-sels de la testostérone prendront en thérapeutique une place aussi considérable que ses grandes aînées, la thyroxine et l'insuline ».

c) **Traitement de l'hypertrophie prostatique.**

L'hypertrophie prostatique a paru apporter à la testostérone une indication des plus nettes et des plus heureuses.

On connaît la conception endocrinienne de l'hypertrophie prostatique : Celle-ci serait due soit à un excès de la sécrétion testiculaire d'hormone femelle, survenu au moment du déclin de l'hormone antagoniste, soit à un excès d'hormone gonadotrope hypophysaire, (dont on sait qu'elle provoque expérimentalement une augmentation de volume de la prostate) excès dû, lui aussi à la cessation de l'action inhibitrice des hormones testiculaires.

Il était donc logique d'essayer contre l'hypertrophie prostatique l'action de la testostérone.

Le principal travail français publié sur cette question a été l'excellent article de Guy LAROCHE, MARSAN, BOMPARD, et CORCOS. Ces auteurs, utilisant l'acétate de testostérone, aux doses fortes de 30 à 50 milligrammes, en injections intra-musculaires quotidiennes, ont obtenu des résultats appréciables.

Dans 13 cas sur 18 ils ont obtenu la levée de rétentions chroniques complètes, et dans 7 cas la miction spontanée a reparu du deuxième au troisième jour, atteignant 1 l. 500 à 2 l. en 24 heures.

Dans 6 autres cas, la rétention disparut plus progressivement en 10 à 20 jours. En même temps les auteurs notaient une amélioration considérable de l'état général.

Dans 5 cas, le traitement a abouti à un échec total.

Dans les rétentions chroniques incomplètes, le résidu vésical a diminué ou disparu dans 5 cas sur 12. La pollakiurie et la dysurie se sont amendées dès le début du traitement. Dans les cas de prostatisme simple, les résultats ont été plus remarquables encore, et les auteurs apportent à l'actif du traitement, les conclusions suivantes :

— Innocuité parfaite et constante de la médication.

— Surprenante guérison de quelques sujets réputés inopérables, et dont la mort semblait prochaine.

— Amélioration de nombreux sujets d'une façon telle que, si l'opération devenait indispensable, elle

pourrait être réalisée dans des conditions moins hasardeuses.

Le seul inconvénient de ce traitement est la nécessité de le renouveler fréquemment, ce qui entraîne des dépenses élevées. La plupart des malades suivis ont reçu en 6 mois, 1 à 2 gr. de testostérone.

DEGENNES et ROGÉ, ont employé, avec des résultats analogues, la même méthode dans 24 cas. Ils insistent surtout sur ce fait que les améliorations portent plus sur les signes fonctionnels que sur l'état physique de la prostate, et qu'ils n'ont jamais constaté au toucher rectal, la disparition, ni même la diminution de la tumeur adénomateuse.

CHAPITRE III

ACTION DE LA TESTOSTERONE CHEZ LA FEMME

Le traitement par l'hormone mâle, a trouvé aussi d'intéressantes indications chez la femme.

On sait qu'expérimentalement, la testostérone se comporte comme un véritable antagoniste de l'hormone femelle. Elle supprime ou fait régresser les modifications qui déterminent au niveau de l'utricule prostatique, l'administration de folliculine.

On a donc tout naturellement cherché à utiliser en clinique cet antagonisme apparent.

a) **Traitement des mastopathies.**

Le traitement des mastopathies par la testostérone repose sur l'action frénatrice de l'hormone mâle dont on sait qu'elle provoque régulièrement l'hyperplasie mammaire. M. DESMAREST et Mme CAPITAIN, ont exposé dans un récent article, les premiers succès de ce traitement.

Ils ont suivi 17 cas de mastopathies allant de la simple congestion mammaire jusqu'à la maladie kys-

tique. Dans 7 cas, l'acétate de testostérone a amené la disparition des poussées congestives, puis la diminution et même la disparition des noyaux développés dans l'épaisseur du tissu glandulaire.

Dans 8 cas de kystes du sein, le résultat fut moins brillant, et si la testostérone semble avoir agi sur l'élément congestif et sur les douleurs, son action semble avoir été faible ou nulle sur le kyste constitué. Un cas de maladie de Reclus a été, pour le traitement un échec complet.

Les auteurs préconisent la ponction des kystes moyens ou gros en même temps que le traitement continu par l'hormone mâle, et ils estiment que dans la plupart des cas, la chirurgie doit dès maintenant céder le pas à ce traitement médical simple et sans danger.

Il faut toutefois se souvenir que, dans nombre de cas, des tumeurs malignes du sein se sont développées sur une maladie kystique et que l'on doit exercer sur ces malades un contrôle constant.

DESMAREST et Mme CAPITAIN conseillent de commencer le traitement deux jours avant la date présumée de la poussée d'injecter indifféremment propionate ou acétate aux doses de 5 à 10 milligrammes tous les jours ou tous les deux jours, et de cesser deux jours avant les règles.

b) Traitement des troubles de la castration chez la femme.

Cette initiative thérapeutique a été une des premières tentée avec l'hormone mâle.

MOCQUOT et MORICARD ont obtenu de bons résultats en basant leurs indications sur le fait que l'injection de testostérone, chez la femelle castrée, a la même action sur l'anté-hypophyse, que la folliculine ou oestrone. Ils ont employé de petites doses de testostérone (5 milligrammes par jour). Ils ont ainsi obtenu une importante amélioration des troubles fonctionnels neuro-végétatifs de la castration, une amélioration de l'état psychique, et, en particulier, une sensation d'euphorie et une activité plus grande. D'autres cas furent moins heureux, où ils ont constaté une augmentation de l'instabilité nerveuse.

En dernier lieu l'acétate de testostérone, dont on connaît l'action sur le tractus urinaire mâle, peut agir utilement sur les troubles urinaires que présente assez souvent la femme après la ménopause.

La testostérone comporte encore d'autres indications plus discutables, et qui n'ont pas encore reçu la sanction d'expériences précises.

Dans certains ménopauses précoces, elle a pu provoquer la réapparition des règles (DESMAREST et Mme CAPITAIN). Dans certains troubles neuro-végétatifs liés à l'abstinence sexuelle chez la femme, elle a semblé exercer un certain pouvoir de suppléance.

L'action hypoglycémiante de l'hormone a pu être utilisée à titre d'essai dans le traitement du diabète. Récemment encore, RATHERY et TURIAF expérimentant l'influence des injections de testostérone sur le tissu langerhansien du pancréas du cobaye, ont constaté qu'il n'y avait pas de modifications notables du tissu

langerhansien. Aussi, étant donné l'action de renfort de la testostérone sur l'insuline, ils concluent qu'il y a lieu de concevoir ailleurs que dans une hypersécrétion insulinienne, la genèse de l'influence de la testostérone sur le métabolisme des sucres.

Enfin, dans certaines hypertensions survenant chez la femme en dehors de la ménopause, DE GENNES et ROGÉ constatent que l'injection d'hormone pouvait entraîner une baisse rapide de la tension, qui remonte progressivement dès que l'on cesse le traitement.

Toutes ces tentatives portent encore sur un trop petit nombre de cas pour être prises en considération.

Il nous paraît nécessaire, en terminant, d'insister sur toute la prudence qu'il faut apporter en manière d'hormonothérapie testiculaire, dans le choix des indications et dans l'appréciation des résultats.

On sait qu'une des lois les plus sûres de l'endocrinologie est celle des actions réversives, et qu'une hormone injectée inutilement ou en excès peut faire tarir la source de l'hormone normale, ou inhiber la stimuline hypophysaire qui en règle la sécrétion.

D'autre part et surtout chez l'enfant, on ignore jusqu'à quel point l'activation du développement sexuel et le déchaînement de pubertés précoces peuvent ne pas être nuisibles dans certains cas.

Il n'en reste pas moins que l'isolement de la testostérone et son utilisation en thérapeutique humaine, ont donné d'ores et déjà des résultats appréciables, qui appellent d'autres études, et permettent d'en espérer encore, de plus heureux succès.

OBSERVATIONS

Ces 5 observations inédites nous ont été communiquées par le D^r ROGÉ qui a bien voulu nous autoriser à les reproduire. Nous l'en remercions bien vivement.

OBSERVATION N° 1

Mar. Jacques, 11 ans ½.

Mère décédée φ . Père bien portant. Rougeole à 5 ans. Otite.

L'enfant est amené pour un retard de développement des organes génitaux qui inquiète les parents. La verge est demeurée minuscule et présente un phimosis serré. Les testicules présentent le volume d'une lentille. L'enfant est très gros (ventre et hanches), il travaille mal, est indifférent, endormi. Le métabolisme basal est sensiblement normal : 8 %.

Poids : 46 k. 500.

Taille : 1 m. 45.

1^{re} série de 20 injections de 20 milligr. d'acétate de testostérone.

La verge est très notablement augmentée de volume. (L'enfant a signalé des érections, événement

nouveau, car il s'est enquis de sa signification auprès de ses parents). Les testicules sont légèrement plus gros.

Poids : 48 k. 300 (+ 1 k. 800).

Taille : 1 m. 45.

2^e série de 20 mill. d'acétate, après un repos d'un mois.

Le pénis a largement atteint son volume normal. Les testicules également. Le phimosis a disparu. Apparition de poils pubiens.

Poids : 47 k. 100.

Taille : 1 m. 475 (+ 2 cm. 5).

Pas de changement notable de l'état intellectuel.

Au total :

Les résultats souhaités au point de vue génital sont obtenus :

verge, testicules : normaux;

poils pubiens abondants.

Comme la première série avait montré déjà des résultats importants. Comme des érections assez fréquentes étaient apparues, on a suspendu le traitement pendant *un mois*. Cet arrêt a permis de constater la persistance des modifications obtenues. De plus, ici comme dans les autres observations, l'augmentation de poids, qu'avait provoqué la 1^{re} série a été suivie d'une diminution importante (2 k. 300 en un mois). La 2^e série a complété les résultats de la 1^{re}, faite à doses moindres, elle n'a entraîné cette fois aucune érection.

L'enfant a été revu 3 mois après.

La poussée de croissance a persisté, il a maintenant 1 m. 50, son poids est de 47 kg.

Les organes génitaux sont maintenant tout à fait normaux pour cet âge.

Il n'y a pas eu de modifications très importantes du psychisme.

L'enfant est un peu plus éveillé, mais il ne travaille pas sensiblement mieux.

OBSERVATION N° 2

Bar... Philippe, 12 ans.

Parents bien portants. Une sœur bien constituée. Oreillons à 3 ans. Rougeole à 5 ans.

Vient consulter pour cryptorchidie. Il y a un an l'enfant a grossi et est devenu bouffi. Il travaille bien, mais il est un peu nonchalant.

A l'examen : pannicule adipeux très développé surtout au niveau de l'abdomen. Les testicules se trouvent au niveau des orifices externes des canaux inguinaux. Le gauche plus gros, plus dur, de la taille d'une très petite noisette.

Cholestérol : 1,60 %.

Métabolisme basal : diminution de 13 %.

Poids : 50 kg. 500.

Taille : 1 m. 49.

1^{re} série de 10 injections quotidiennes de 20 milligr. d'acétate de testostérone.

Pas de changement des organes génitaux externes.

Poids : 51 k. 400 (+ 900 gr.).

Taille : 1 m. 495 (+ $\frac{1}{2}$ cm.).

2^e série de 10 injections quotidiennes de 20 milligr. d'acétate.

Pénis augmenté de volume. Les testicules sont augmentés de volume. Le gauche peut être abaissé plus facilement. Le droit ne peut être abaissé.

Poids : 52 k. 300 (+ 900 gr.).

Taille : 1 m. 50 (+ $\frac{1}{2}$ cm.).

3^e série 10 $\times$ 20 milligr. d'acétate.

Apparition de poils pubiens. Verge très augmentée. Testicules de volume normal pour son âge; le droit est pratiquement descendu, le gauche peut être abaissé, mais difficilement.

Poids : 53 k. 400 (+ 1 k. 100).

Taille : 1 m. 52 (+ 2 cm.).

Malgré l'augmentation de poids que compense d'ailleurs l'accroissement statural, l'enfant ne présente plus cette adiposité abdominale que l'on avait constaté au 1^{er} examen.

L'enfant est revu, au retour de vacances, après un arrêt du traitement d'environ 3 mois.

Les manifestations antérieures persistent : augmentation de la verge et des testicules, mais ceux-ci sont dans la même position.

Le poids est tombé à 48 k. 300, soit une diminution de 5 k. 100.

Taille 1 m. 54, soit augmentation de 2 cm.

4^e série de 10 × 10 milligr. de propionate.

Peu de modifications. Si ce n'est que les deux testicules sont maintenant faciles à abaisser, quoique remontant encore.

5^e série de 10 × 10 milligr. de propionate.

Les poils pubiens ont poussé très abondamment. La verge est encore très augmentée de volume. Testicules même état.

Poids : 52 kgs (1 k. 200).

Taille : 1 m. 555 (+ 1 cm. $\frac{1}{2}$).

Au total : On obtient chez cet enfant une action de croissance nette, une augmentation du poids, mais l'enfant a perdu son aspect à la fois bouffi et féminin, il n'a plus le gros ventre rond que l'on constatait au 1^{er} examen.

On obtient : l'apparition de poils pubiens; une augmentation de volume considérable de la verge; une augmentation de volume des testicules qui sont maintenant normaux pour son âge. Quant à leur descente elle est incomplète. Les testicules s'abaissent très facilement, mais ils ont encore tendance à remonter, notamment après la station couchée.

Il est encore intéressant de noter chez lui que :

L'action de l'acétate de testostérone a été plus rapide et plus intense que celle du *propionate*.

De constater que les phénomènes acquis après les 3 premières séries de testostérone, se sont maintenus après une interruption de traitement de 3 mois. La poussée de croissance a même continué, puisqu'on

note un accroissement de 2 cm. et un amaigrissement de 5 k. 100.

OBSERVATION N° 3.

Paq... René, 12 ans.

Parents bien portants. Rougeole à 6 ans. Coqueluche 7 ans.

L'enfant, jusque-là tout à fait normal, a grossi depuis 1 an : 6 kgs en 2 mois l'été dernier. Il est adipeux et son corps présente un aspect féminin, tendance à la gynécomastie, gros ventre rond, hanches larges. La verge est minuscule, les testicules très petits, non complètement descendus; ils ont tendance à remonter facilement, lors de la station couchée notamment. Par ailleurs enfant très intelligent et travailleur.

Poids : 39 kg. 300.

Taille : 1 m. 38.

1^{re} Série de 10×10 milligr. de propionate de testostérone.

On ne constate aucun résultat net !

Poids : 39 kg. 200.

Taille : 1 m. 38.

2^e Série 10×10 milligr. de propionate.

Apparition de poils pubiens. Verge augmentée de volume. Testicules également plus gros.

Poids : 39 kg. 800 (+600).

Taille : 1 m. 385 (+1/2 cm).

3^e Série 10×10 milligr. de propionate.

La verge a doublé de volume (au moins !) Les testicules plus gros, sont maintenant au fond des bourses. Les poils pubiens sont fournis. Une ombre de moustache est apparue. L'aspect de l'enfant s'est transformé, la graisse pré-mammaire a disparue. Le ventre est infiniment moins gros. Les hanches plus minces.

Poids : 40 kg. 200 (+400).

Taille : 1 m. 40 (+1 cm. 5).

Au total : on constate après 30 injections de propionate, soit 0,30 en un mois.

Une augmentation de poids de 0 kg. 900. Un accroissement de la taille de 2 cm. La disparition de l'obésité et du type féminin. Un accroissement très net des organes génitaux externes. Verge. Testicules, qui sont abaissés, en situation normale. L'apparition de poils pubiens et d'une ombre de moustache. Une exubérance de force qui se traduit par une agitation intense, un état d'excitation verbale, etc...

OBSERVATION N° 4.

Masse... Robert, 12 ans.

Parents bien portants. Rougeole à 3 ans. Oreillons à 9 ans. Varicelle à 10 ans.

L'enfant nous est amené pour une *ectopie bilatérale*. Les testicules sont très petits, et d'ailleurs faciles à abaisser, ils se trouvent à l'orifice externe des ca-

naux inguinaux. La verge est très petite, on note un phimosis serré.

Par ailleurs déficience pluri-glandulaires, présentant un faciès un peu bouffi, un signe de la queue du sourcil; il est paresseux, a peu de mémoire, très en retard sur ses camarades de classe.

Nycturie s'étant continuée depuis le 1^{er} âge. A été traité déjà sans succès par l'antélobine, et le gynoestryl.

Poids : 29 kg. 300.

Taille : 1 m. 43.

1^{re} série de 10 injections de propionate de testostérone (10 milligrammes).

On constate après la 10^e injections : peu de chose au niveau des organes génitaux externes; la verge ne paraît pas sensiblement augmentée de volume; les testicules sont toujours en dehors des bourses. Mais l'enfant aurait donné des signes de réveil intellectuel. Il serait moins endormi, paraît plus attentif, répond plus facilement aux questions. La nycturie a disparu dès les 1^{res} piqûres.

Poids : 30 kg. (+700 gr).

Taille : 1 m. 43.

2^e série analogue à la précédente 10×10 milligr. de propionate.

On constate alors : une augmentation très notable de la verge.

Les testicules sont augmentés de volume, ils ont été, pendant le cours de la série, le siège de douleurs qui

traduisent et leur augmentation, et leur descente, car le testicule droit est complètement descendu.

Même effet au point de vue psychique (plus éveillé).

Poids : 30 kg. 500 (+500).

Taille : 1 m. 435 (+1/2 cm.).

3^e série 10×10 milligrammes de propionate.

Des poils pubiens sont apparus. La verge a doublé de volume. On constate la *disparition d'un phimosis* que l'enfant présentait au 1^{er} examen. Les testicules ne semblent pas sensiblement plus gros qu'au dernier examen, mais ils sont abaissés tous les deux. L'enfant présente une augmentation de l'appétit, joue davantage, est « intenable » dit la mère. La nycturie a reparu à deux reprises.

Poids : 32 kg. 700 (+1 kg. 200).

Taille : 1 m. 45 (+1 cm. 5).

Au total après 30 injections soit 0,30 de propionate en 1 mois. *On obtient* : Augmentation de poids : 3 kg. 400; accroissement de taille 2 cm.

Une augmentation de volume très notable des organes génitaux externes : la verge a doublé de volume; le phimosis a disparu; les testicules sont plus gros et en situation normale.

Des poils pubiens sont apparus. A signaler qu'il n'a pas été noté d'érections. Au point de vue psychique, amélioration de l'attention, l'enfant paraît plus éveillé et est devenu turbulent.

OBSERVATION N° 5.

Hou... Jean, 5 ans.

Antécédents héréditaires :

Mère décédée, éthylique (cirrhose). Père bien portant.

Antécédents personnels :

Bronchopneumonie à l'âge de 5 mois. Rougeole à l'âge de 3 ans.

Examen : Enfant hypotrophique.

Taille : 0 m. 95.

Poids : 11 kg. 500.

Très retardé, parle à peine, d'une façon indistincte.

Ectopie testiculaire double, les testicules ne sont pas perçus, le scrotum même, ne dessine aucun relief au-dessous de la verge. Celle-ci est minuscule. A eu sans aucun succès, plusieurs séries de Sulfarsénol.

1^{re} série de 10 injections quotidiennes de 10 milligr. de propionate de testostérone.

A la fin de cette série, l'enfant pèse : 13 kg (augmentation de 1 kg. 500; mesure : 0 m. 955 (augmentation de 1/2 cm...).

La verge est très nettement augmentée de volume.

Le Scrotum est plus ample et dessine au dessous de la verge une poche normale pour cet âge.

Au dire de la mère il serait plus éveillé, voire turbulent.

2^e série de 10 injections quotidiennes de 10 milligr. de propionate de testostérone.

Poids 14 kg. 100 (+ 1 kg. 100).

Taille 0,96 (+ 1/2 cm.).

La verge a doublé de volume. Le scrotum encore plus ample. Le testicule droit est perçu dans le canal inguinal. L'enfant serait encore plus éveillé, parlerait mieux et plus distinctement.

Au total : Après 20 injections de propionate de testostérone, soit 0,20 en 20 jours.

On obtient :

en poids : une augmentation de 2 k. 600;

en taille : un accroissement de 1 cm.

Une augmentation de volume des organes génitaux externes : pénis, bourses.

Un testicule qu'il était impossible de percevoir auparavant est maintenant perçu dans le canal inguinal.

Au point de vue psychique l'enfant est plus éveillé et parle mieux.

CONCLUSIONS

La dernière acquisition thérapeutique de l'endocrinologie est la découverte de l'hormone mâle ou Testostérone, par LAQUEUR.

Sa synthèse a été réalisée par BUTENAUDT et RYZYKA, simultanément, à partir du cholestérol.

Il s'agit incontestablement d'une hormone active; son degré d'activité de 10 γ par unité-coq est très supérieure à celle de l'androstérone.

Les effets physiologiques en sont très nets sur l'animal de laboratoire, ils portent essentiellement sur le développement des caractères sexuels secondaires, et sur les organes génitaux accessoires.

La thérapeutique clinique a démontré les heureux résultats de la testostérone :

chez l'enfant,

chez l'adulte, homme et femme.

La testostérone agit électivement, chez l'enfant, dans le cas d'adiposité avec hypodéveloppement génital, et de retard de croissance, accompagné ou non d'hypo développement génital.

Elle accroît le poids, la taille, le volume du pénis, en faisant parfois disparaître une phimosis. Elle détermine l'apparition de la pilosité pubilnne.

Au total, elle entraîne une poussée pubertaire..

Chez l'adulte homme, la testostérone semble agir favorablement sur l'asthénie, physique et psychique, les troubles du climatère masculin, l'adénome prostatique..

Chez la femme, elle donne de bons résultats dans le traitement des mastopathies, des troubles de la ménopause, normale ou artificielle.

De nombreux effets thérapeutiques peuvent encore être espérés de cette dernière venue parmi les hormones. La date, trop récente de son utilisation oblige à une grande circonspection dans l'appréciation de ses résultats.

Comme toujours, lorsqu'on dispose d'une hormone active, il faut être prudent dans son maniement, en raison d'une des lois les plus sûres de l'endocrinologie : celle des actions réversives qui risque de faire tarir la source même de l'hormone, ou d'inhiber la stimuline hypophysaire qui en règle la sécrétion.

Vu : Le Président de Thèse,

L. TANON.

Vu : Le Doyen,

M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

I. — Chimie.

- LAQUEUR, DAVID, DINGEMAUSE et FREUD. — Isolement et préparation de la Testostérone. *Act. Brevia Neerl.* 5-84-1935.
- DAVID. — *Ibid.*, 5-85-1935.
- BUTENAUDT-HANISCH. — Testostérone. *Berichte Deutsch. Chem. Gesellschaft.*, 68, II/IX, 35, p. 1859.
- RUZICKA. — Testostérone. *Helvetica chimica acta*, XVIII, p. 1264, 1935.
- Les hormones sexuelles mâles. *Chimie et Industrie*, 34, N° 6. Déc. 1935, p. 1263.
- LAROCHE (Guy). — Nos connaissances actuelles sur l'hormone mâle. *Bulletin de la Soc. de Thérapeutique*, T. XL, N° 8. Rapport présenté à la première assemblée générale de l'Union thérapeutique le 9 octobre 1935.

II. — Physiologie.

- GLEY (P.), DELOR (J.). — Sur le mécanisme de l'antagonisme entre la testostérone et la folliculine. *C. R. Soc. Biol.*, N° 14, 1937.
- NIEGER. — La Testostérone et ses dérivés. *J. Sc. méd. Lille*, N° 20, 16 mai 1937.
- ROUSSEL (G.), GLEY (P.) et Mme G. PAULIN. — Etude comparative de l'action de la Testostérone et de ses dérivés sur les caractères sexuels secondaires. *Bull. Acad. médecine*, N° 7, 16 févr. 1937.
- COURRIER, COHEN, SOLAL. — Sur les rapports des hormones mâles et femelles, étude quantitative de leur antagonisme. *C. R. Soc. Biol.*, N° 10, 1937.

- MOORE (C. R.). — The testis hormone. *Glandular Physiology and Therapy*, 1935.
- PARKES (A. S.). — Increasing the effectiveness of testostérone. *Lancet*, 223-674, 1936.
- SCHMITZ (G.). — Expériences avec une nouvelle hormone testiculaire synthétique, le propionate de testo. *Deutsche med. Wchschr.*, 63-230. Févr. 1937.
- KORENCHEVSKY, DENNISON (M.), HALL (K.). — Action of Testost. propion. on normale adults femal rats. *Biochemical Journal*, 31, 780. Mai 1937.
- MIESCHER. — Les effets de la Testostérone et de certains dérivés. *Schweiz. Med. Wchnschr.*, 67-537, 12 juin 1937.

III. — Thérapeutique.

a) Chez l'enfant.

- LESNÉ (E.), LAUNAY (Cl.), ROGÉ (R.). — De l'influence de l'hormone mâle sur le développement et la croissance. *Les Régulations hormonales*. Baillière édit., Paris, 1937.
- MORICARD et BIZE (R. P.). — Premières observations du développement du pénis chez l'enfant par l'injection d'acétate et de propionate de testostérone. *Bull. Soc. Pédiatrie*, N° 1, Janvier 1937.
- BIZE (R. P.) et MORICARD. — Modifications psychiques provoquées par l'injection de Testostérone chez les jeunes garçons. *Bull. Soc. Pédiatrie*, N° 1, Janvier 1937.
- VENZMER (G.). — Treatment of sexual underdeveloppund with synthetic male hormone. *Méd. Velt.*, 11-752, 29 may 1937.
- HAMILTON (J. B.). — Treatment of sexual underdeveloppement with synthetic sex substance. *Endocrinology*, 21-649. Sept. 1937.
- DE GENNES et ROGÉ (R.). — L'hormone mâle. Indications thérapeutiques et résultats. *Gazette Médicale de France*, N° 16, 15 oct. 1937.
- BLÉRIOT. — Traitement de l'ectopie testiculaire et de l'insuffisance des glandes génitales chez l'enfant par le pro-

pionate de Testostérone. *Concours Médic.*, 11, 13 mars 1938.

MORICARD, BIZE, SAULNIER. — Développement de l'appareil génital et modifications psychologiques à type pubertaire, provoqué par l'injection d'hormone. (Testostérone, folliculine). *Presse Médicale*, N° 74, 15 sept. 1937.

b) *Chez l'homme.*

AZERAD (E.). — L'hormone sexuelle mâle. *Progrès médical*, N° 12, 20 mars 1937.

NIEGER. — Le rôle que l'on peut attribuer en clinique aux dérivés de la Testostérone. *Journal des Sc. Méd. de Lille*, N° 20, 16 mai 1937.

GUY-LAROCHE, MARSAN (P.), BOMPARD (E.). — Essais de traitement de l'hypertrophie prostatique par l'acétate de Testostérone. *Bull. Soc. Thérap.*, N° 3, 10 février 1937.

GUY-LAROCHE, MARSAN, BOMPARD et CORCOS. — Le traitement de l'hypertrophie prostatique. *La Presse Médicale*, N° 50, 23 juin 1937.

DOSSOT (M.). — L'hormonothérapie dans l'adénome prostatique. *La Presse Médic.*, N° 54, 7 juillet 1937.

DERECQ (J.). — Le propionate de testostérone modificateur du terrain humoral. *Journal de Médecine de Paris*, N° 28, 15 juillet 1937.

OURY (P.), LARMURIER (X.), GORNY (M.). — L'hormone mâle dans le traitement des asthénies. *Paris Médical*, 12 mars 1938.

LAEMMER (J.). — Endocrines et inversion sexuelle. *Bull. Soc. Thérap.*, N° 8, 1937.

c) *Chez la femme.*

MOCQUOT et MORICARD. — Etude préliminaire des effets provoqués par l'hormone mâle sur les troubles fonctionnels urinaires de la femme, et de l'utilisation de l'hormone mâle en gynécologie. *Bull. Soc. d'Obstétr. et de Gynéc.*, N° 10, 1936.

- Action de l'hormone mâle, dans les troubles de la castration chez la femme. *Bull. Soc. d'Obst. et de Gynéc.*, N° 10, 1936.
- BENDER (X.). — Premiers essais de traitement des congestions mammaires douloureuses prémenstruelles par le propionate de testostérone. *C. R. Soc. fr. de Gynéc.*, N° 7, Nov. 1937.
- TURFAULT. — A propos de la communication de BENDER. *C. R. Soc. Fr. Gynéc.* N° 2, Février 1938.
- DESMAREST et CAPITAIN (Mme). — Mastopathie et acétate de testostérone. 28 juillet 1937. *P. Méd.*, N° 60.
- Mastopathies. Troubles menstruels et troubles de la ménopause traités par la testostérone. *P. Méd.*, N° 11, 5 février 1938.
- TURFAULT. — Que peut-on obtenir avec le propionate de testostérone chez les porteuses de seins douloureux et chez les porteuses de fibromes. *C. Rendus Soc. Fr. de Gynécologie*, N° 6, Oct. 1937.
- AUDIT. — Réflexions sur 1 cas de mastopathie traitée par la testostérone. *C. R. Soc. Fr. de Gynéc.*, N° 1, Janvier 1938.
- LERIC (Fr.). — Contribution à l'étude du propionate de testostérone et son utilisation en gynécologie. *Thèse Bordeaux*, 1937.

d) *Divers.*

- DE GENNES (L.) et ROGÉ (R.). — L'hormone mâle. *Annales de Thérapie biologique*. Avril 1938.
- CAROLI et GIRARD. — Hyperpolypeptidémie et syndrome thyro-testiculaire. Action du propionate de testo. *Bull. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, N° 6, 21 février 1938.
- RATHERY (F.), TURIAF (J.). — Influence des injections de testostérone sur le tissu langerhansien du pancréas du cobaye. *C. R. Soc. Biologie*, 14 mai 1938.
- Influence de la castration sur les îlots de Langerhans du pancréas de cobaye. *Ibid.*
- Modifications de la courbe d'hyperglycémie provoquée chez les cobayes castrés. *Ibid.*

